Pharma

د. طارق اسعد

→ mechanism of actions
→ adverse effect
→ advantage
→ suitability

I. TCAs

Mechanism of action
↳ prevention of uptake of serotonin & other Biogenic amine

Adverse effect
↳ بيشتغلوا على:
الـ TCAs بيشتغلوا على العديد من Receptors

1- Serotonin
2- Norad
3- acetylcholine
4- α, β
5- Receptors كل الموجودة (G.H.

على (H) → sedation, weight gain, cognitive impaired
(Acetyl choline) → anticholinergic SE: → dry mouth
→ Blurred vision
→ constip
– urine rete
– Tachycardia
– postural Hypotension
– Cardiac

α, β → Postural Hypotension
– Cardio vascular side effect

Serotonin
5HT1a → – موجود أكثر في الـ presynaptic
5 HT2a – ودا اكتر مسؤول عن الـ Receptor
5 HT2c ع antidepressant
5HT3

علشان كده الـ Serotonin بيزيد من أول يوم

⇒ Antidepressant → Reuptake inhibitor → TCA
→ MAO Is → Serotonin

الـ SSRIs بيشتغلوا على ذي الـ Serotonin Receptors ← من الصعب
مش بيشتغلوا على ذي الـ Serotonin Receptor لأنها شغالة على

Reuptake
الدوا بيمسك في Transporter protein
فقط ولا يمسك بالـ Receptors
خالي الـ SSRIs و TCA مش بيشتغلوا على الـ Serotonin Receptor
لكنه بيزود السيروتونين وهو اللي بيشتغل على الـ Receptor بتاعه

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

- لما بيشتغل على Post syn من أول يوم ← آثار جانبية

تكرار الـ therapeutic effect مش هتظهر إلا بعد 8 أسبوع أو أسابيع

علشان [crossed out] بيكون فيه upregulated post synaptic Receptors

فبعد أسبوع بتبدأ مشكلة الـ Depression إن بعد ما بيقل

UpRegulation	DownRegulation
يعني الـ Rec بيكون أكثر حساسية	يعني الـ Receptors بيبقى أقل حساسية (مش يعني عدد المستقبلات أقل أو أصبح أقل --- الحساسية قلت)

ليه الـ Antidepressant بياخد أسابيع على ما تشتغل على الرغم إن السيروتونين بيزيد من أول يوم ←

it is the time seritonin take to presynaptic downRegulate & the upregulated Receptor

the post synaptic receptors

- مسئولة بشكل كبير عن الآثار الجانبية

-

5HT1a

- لو زاد السيروتونين ← كويس antidepressant & anti a
- لو قل ← depression & a

5HT2a ← بيعمل inhibition to dopamine فبيقلله

- لو زاد السيروتونين ← الدوبامين هيقل والجلوتاميت هيزيد
  - initial anxiety
  - agitation
  - sleep disturbance
  - sexual side effect علشان قلل الدوبامين

شغل السيروتونين عليها هيعمل inhibition للدوبامين

(ودا سبب الأثر الجانبي دا سواء للرغبة) علشان لما السيروتونين زاد في 5HT2a قلل الدوبامين ← الدوبامين هو المسئول عن الرغبة

الأدوية اللي هتعمل Block للـ 5HT2a ← منها اللي هي antiPsychotic

الصفحة الجاية

5HT2C هام جداً

Normally → بيعمل inhibition للدوبامين والسيروتونين في medial prefrontal cortex

وبعدين يانه لدرا اللي هيزود السيروتونين في 5HT2C هيأثر على apetite وكمان هيكون ليه تأثير على الـ sleep

لكن الدوا اللي هيعمل السيروتونين 5HT2C → هيزود الدوبامين وهيزود النورأدرنالين

فهيكون ليه antidepressant effect

NDDIs
Norepinephrine Dopamine Disinhibitors

نأتي دوا هيشتغل على 5HT2C يعمله inhibition فبشكل غير مباشر (لأنه هيعمل inhibition للـ inhibition) فهيزود الدوبامين والنورأدرنالين ومضاد للاكتئاب اللي هيكون بيشتغل بتركيز

** Agomelatin
Valdoxan — Trispago

بيشتغل على الميلاتونين ريسيبتور بس دا مالوش علاقة بالأنتي ديبريسنت لكن بيكون antidepressant من خلال انه بيعمل antagonist للـ 5HT2C

5HT3 → GIT

→ لو زاد → Nausea & vomiting
→ لو قل → antiemetic effect → Mirtazipine بيقلل النوزيا والفوميتنج علشان بيعمل Block للكل ماعدا 5HT1a
→ 3, 2

advantage of TCAs

① بتشتغل على Receptors كتيرة ← فاعليتها عالية
كمان بيعمل أثار جانبية كتير

SSRIs

Mechanism of action

بتعمل inhibition للـ Reuptake بتاع السيروتونين

SE

on $5HT_{2a}$ → - anxiety - sleep disturbance - sexual side effect

$5HT_3$ → GIT upset + vomiting

ليه SSRIs ممكن تعمل EPS ← علشان بتشتغل على serotonin
→ $5HT_{2a}$ →
هيؤدي لتقليل الدوبامين

ليه SSRIs ممكن تعمل anhedonia ← علشان بيشتغل على $5HT_{2a}$ بتقلل للدوبامين في mesolimbic (في Nucleus accumbens) فبقاسي فيه الإحساس بالسعادة وده اللي ساعات بيسموه apathetic Records

وده ممكن نديه معاه حاجة تعلي الدوبامين زي Bupropion

سواليه بيحصل في Hypothermia في حالة thermoregulation اللي بيأخذ اللي بيتحكم فيها السيروتونين بيتم من خلال الدوبامين اللي بيرسل إشارات للمخ علشان Heat loss
فـ زيادة السيروتونين ← نقص الدوبامين ← تقل في thermoreg

advantages of SSRIs

advantages of SSRIs

anticholinergic - H1 ... St بعضه عاملة بالعرض ...
كلهم SSRIs مش زي بعض
بيفرقوا عن بعض في بعض
(1) 2ndy Binding property
اى ان كلهم بيشتغلوا على serotonin transporter
وكلهم فيه حاجة بتشتغل على حاجة تانية

a. fluxetine
- بيشتغل على الدوبامين

- زي الباروكستين بيشتغل على الا ستيل كولين عكس
يحصل cholinergic St
- زي الفلوكستين بيشتغل على الدوبامين وعلى الـ $5HT_{2C}$
وعشان كده بيعمل sedation
- الفلوكستين والباروكستين بيشتغلوا على الـ 2D6

b- sertraline
ليه شغل على sigma
وبيزود الدوبامين علشان كده
بيكولوا فضل في obsession اكتر
وتأثيره على Enzym syst ضعيف

هو سيتوكروم انزيمز
اللي بيعمل متابلوزم لكتير من الادوية
علشان كده بيعمل Drug interaction عالي

c. Escitalopram
الوحيد اللي بيشتغل على السيروتونين
فقط ← وليه superaction
علشان بيشتغل على allosteric binding site في serotonin transporter
وبالتالي بيزود السيروتونين بدون آثار جانبية كتير
بالاضافة انه weak inhibitor لل 2D6

fluvoxamine on Enzym
بيشتغل على 1A2
3A4 علشان
كده الـ Drug Interaction كتير
فخللي بالك من استخدامه
مع الـ xanthine
ومع clozapine
ومع agomelatine
ومع الرناتيزانيدين قلل جرعة ...
الرناتيزانيدين كفاية جدا

d. fluvoxamine
Sigma Receptor
بيمنع الـ Psychosis
- في OCD, Anxiety
- ليه indirect action على melatonin
علشان كده بينيم
بالمقابل بيشتغل

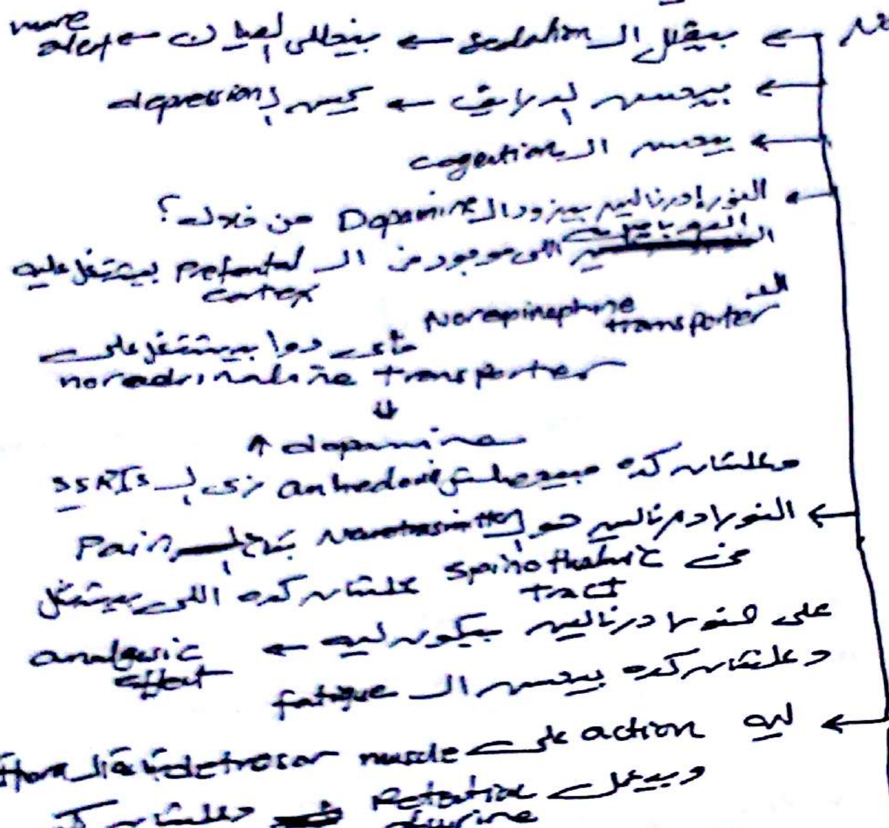
Dual action antidepressant

I. SNRI

Ex ① Venlafaxine
② Duloxetine
③ Milnacipran → احدث واحد

بيشتغلوا على
- السيروتونين
- النورادرنالين

واية فايدة الـ Noradrenaline



← بيقلل الـ sedation ← بنخلي المريض more alert
← بيحسن المزاج ← كسر الـ depression
← بيحسن الـ cognition
← النورادرنالين بيزود الـ Dopamine من خلاله؟
الموجود في الـ Prefontal cortex بيشتغل عليه الـ Norepinephrine transporter
عشان دوا بيشتغل على noradrenaline transporter
⇓
↑ dopamine
علشان كده مبيعملش antiredoxide effect زي الـ SSRIs
← النورادرنالين هو الـ Neurotransmitter بتاع الـ Pain في spinothalamic tract
علشان كده اللي بيشتغل على النورادرنالين بيكون ليه ← analgesic effect
وعلشان كده بيحسن الـ fatigue
← ليه action على detrusor muscle الـ storage
ويعمل relaxation للـ urine
علشان كده الـ Duloxetine واخد approval في الـ stress incontinence

★ بيكون تأثيرها أعلى - علشان كده في الـ severe depression بتنجح تأثيراتها
- بتنجح على الـ Pain
- بتنجح على physical psych

Milnacipran	vs	Duloxetine	vs	Venlafaxine	★ ايه الفرق بين
بيشتغل على النورادرنالين أكتر ← بيكون أحسن في الـ fatigue		Balanced 1 : 1 Nor : Sero ٦٠٪ - ٣٠٪ ١٠٪ - ٢٠٪ ٢٠٪ - ٢٠٪ بيحسن المريض بيشتغل على ٦٠٪ من الـ Pain ← ٢٠٪ في الـ incontinence ← ٣٠٪		بيشتغل على السيروتونين بجرعات صغيرة وعلى النورادرنالين في الجرعات الكبيرة (١٥٠ mg) لأن الـ Profile بتاعه للسيروتونين أكتر من النورادرنالين 7:1	الفرق في الـ Balance بين Serotonin Noradrenaline

س: ازاي بيستخدم في الـ GAD وهو شغال على النورادرناليين ؟!

علشان الـ نورادرناليين بيزود الـ anxiety في الـ central / peripheral

لما يكون زايد في الـ peripheral

والـ SNRI بيزود النورادرناليين central وده بيقلل الـ anxiety

والادوية الي بتزود النورادرناليين في الـ peripheral بيزود الـ anxiety

Tramadol + subtramine ← الوقف علشان القلب

الاتنين SNRI

ليه بيتشط بالنورادرناليين

ليه بيفضل بيستخدم SNRI في كتير التراماديول

II. Nassa "Mirtazapine"

Noradrenergic

- بيشتغل على α_2 وده بيكون موجود presynaptic وده لو حصله stimulation هيقلل النورادرناليين و بيقلل السيروتونين

- بيشتغل عن طريق الـ α_2 inhibition فيعمل inhibition of inhibition فيزود السيروتونين

- ليه مختلف في SE زي الـ SSRI لكن بالية مختلفة ← هو بيعمل inhibition للـ sedative

5HT2a
5HT2c
5HT3

بيعملهم inhibition

- بيعمل sedation علشان عامل على 5HT2c بالاضافة انه ليه action على الـ Histamine عليه

- وبيشتغل على 5HT2c فيزود النورادرناليين بجرعات عالية antihistamine action

مشاكله

ليه علشان بيشتغل على الـ Histamine فيعمل sedation ← مزعجة جرعة صغيرة
weight gain

15 مجم كفاية علشان الـ sedation واكتر من كده الـ Receptors بتكون Satured

بل بالعكس هيشتغل على 5HT2c فيزود على النورادرناليين

وزيه الـ Quetiapine ← بيعمل alertness في الجرعات الكبيرة علشان 2c ← alerting

III. Bupropion DNRI

بيشتغل على الـ Reuptake بتاع النورادرناليين والدوبامين

- مالوش اي شغل على السيروتونين

- ممكن يحسن الـ Sexual SE

- ممكن يحسن الـ anhedonia - ممكن يحسن الـ dysphoria

- لكن بيعمل Insomnia

Headache - Tachycardia - النبض بيعلى

من السجاير النيكوتين بيشتغل على الدوبامين ← بيعوض نقص الدوبامين (وظيفة)

Epilepsy ← مش معروف السبب

New anti depress

New Antidepresent

1) Agomelatin

بيشتغل على الـ melatonin receptor MT_1, MT_2
وبيشتغل على $5HT_{2C}$ وبالتالى مميزاته

1. بيحسن الـ circadian Rythm
2. مش بيعمل الآثار الجانبية بتاعة باقى الأدوية — بيحسن النوم
3. بيحسن الـ anhedonia
4. بيحسن sexual side Eff
5. weight gain ... ... — مرة واحدة

الجرعة — عيوبه

1. لبعض العيانين مامتوسش عليه
2. الكفاءه ← agomelatine ← النورادرينالين زاد اثرى
3. ليه Drug interaction الـ 3A4 علشان كده ليه major contraindication مع بعض Antibiotic زى ciprofloxacin وكلوميبرامين ومع fluvoxamine
4. الـ liver ← بيأثر عليه ولازم نعمل liver function من الاول ونكررها كل ١٢ اسابيع
5.

2) Vortioxetine

مش عارف الـ spelling
فورتيكوستين

اسمه التجارى برنتيلكس Brintellix شركة لوندبك

المفروض بيشتغل بـ multi modal mechanism ومنها الـ Serotonin Receptor ومنها 5HT3

وبيقولو هيكون ليه cognitive effect كويس

3) VilaZadone

الفيلازادون
اسمه تجارى Viibryd فايبريد

بيشتغل SSRI وبيشتغل على $5HT_{1A}$ Partial agonist

ميزته انه بيشتغل من الاول على $5HT_{1A}$ فبيشتغل اسرع واحسن

Atypical antidepressant

~~antidepressant~~ [illegible] effect

SARI

1. Seriton antagonist Reuptake inhibitor
Trittico ① زي التازادون
و الـ Nefazodone
- بيعمل 5HT2a antagonism
- بيحسن النوم و الـ sexual SG
- بيأثر على النوم أكتر

② Tynaptine
الاسم Stallon
بيشتغل على الـ HPA system
- مفيش اتفاق على الـ efficacy بتاعته

③ antipsychotic e antidepressant effect

Aripiprazole ①
بيشتغل كـ antidepressant من خلال أنه Partial 5HT1a agonist
يعني لو السيروتونين زايد [illegible] ولو قليل يزوده
- علشان كده هو بيعمل enhancing لتأثير الـ SSRI
- علشان كده بيكون كويس كـ add on مع الـ SSRI
- ودا بيكون في العيان الـ Resistant نوع ما قليل
- بيعمل initial insomnia + akathisia
- وبعض الناس بيعمل initial [illegible]
Bipolar depression جدًا بيفيد في الـ

② Quetiapine
بيشتغل بأكتر من طريقة: ① الميتابولايت بتاعه Norquetiapine
ودا بيشتغل على الـ NET Transporter norepinephrine وبالتالي بيزود النور ادرينالين
② بيشتغل على 5HT2c
③ بيشتغل على 5HT1a, c
④ ليه Action على 5HT7 بيعمل circadian rhythm
⑤ Glutamate

① بيفيد في كل أنواع الـ Depression
من جرعة ٥٠ - ٣٠٠
add-on
② العلاج الأساسي في Bipolar depression

عيوب ال Quitiapine
1) Postural Hypot
2) ↑ weight — nocturnal eating syndrome
3) بتأثر على metabolic syndrome

ج) Olanzapine
ماله وسيلة antidepressant effect لوحده بيتجمع مع ال fluxetine
والتنين مع بعض اسمهم Symbyax ده ما ابروفد للـ Bipolar depression

4) Amisulpride Solian
الجرعة إلى أقل من ٢٠٠ مجم ← بيشتغل على D2 اللي presynaptic
ودي Regulatory يعني لو خلتها inhibit الدوبامين هيزيد
الجرعة اللي أعلى ٤٠٠ مجم ← بيشتغل على اللي D2 Postsynaptic
فتقلل الدوبامين

5) Lurasidone
تجاري الـ Latuda
واخد FDA approval لل Bipolar depression mono therapy

بيشتغل على $5HT_{1a}$

(تاني واحد بعد الكوتيابين ياخد FAD للـ Bipolar depress.)

Anti Psychotic

أي ميزة الـ clozapine - Quetiapine - olanzapine - Risperidone
Sertindole - Zyprasidone - Aripiprazole

أدوية واخدة FDA بس مش في مصر
1. iloperidone
تحت اسم فانبت Fanapt
2. Asenapine ← بس موجود
3. Lurasidone
4. Abilify maintaina حقن
5. Zypadhera حقن
6. Invega Sustenna ← لا صح

---

clozapine

مميزات ؟ بيشتغل بكل الميكانزمات
ازاي
- السؤال بتاع كل الـ Anti Psychotic الـ prototype هو الـ Risperidone
وهو dopamine antagonist بيقفل الدوباميين في المخ كله
و dopamine antagonist لو حصل في الـ mesocortical هيقلل الـ negative
وقفل الدوباميين في الـ Nigro-striatal ← EPS
ولو قفل في tubero-infundibular Hyper-prolactinemia
New MS

ازاي دا بيحصل مع الـ Risperidone ؟
لأنه بيقفل الدوباميين وفي نفس الوقت بيقفل السيروتونين
والسيروتونين ~~[illegible]~~ اساسا بيقفل الدوباميين فلما تقفل
السيروتونين بيحرر الدوباميين يرجع يشتغل تاني
والسؤال ممكن يكون ليه الـ Risperidone مش بيعمل EPS ؟
علشان لما بيقفل الدوبامين بس هو D2 antagonist بيرجع يزيد تاني بسبب
الـ 5HT antagonist بيحصل Balance
علشان كده الـ Balance في حدود ٦ - ٨ ملجرام

(طب) لو الـ ٢ الـ السيروتونين هيقفل الدوباميين فما هيقلله في الـ mesolimbic كمان
ويكون ضيع الـ antipsychotic effect ؟ لأن الـ mesolimbic مفيهاش سيروتونين

Clozapine

بيشتغل بنفس الطريقة

Qutpine

بيشتغل بـ Rapid disociation أو Fast off D2 phemone
يعني اكتشفت العلماء انه علشان بيشتغل الـ antipsychotic لازم
تعمل 100% - 80% inhibition من الـ D2 ولو زاد عن 80%
هيعمل Hyperplocting EPS
ولو وصل عند 100% ← ممكن يجيب تأثير علاجي (antipsychotic)
ومعنى الـ inhibition دا يكون permanent فخلاص كده الدوا
ليه low affinity للـ Receptor يعني يتعد معاه ويطلع منه بسرعة
يكون الدوا أحسن ← علشان لا بيأكد ← therapeutic effect
لا بيطلع ← ميحصلش SE

زي اللي بيضرب ويجري
Heat & Run mechanism
واللي بيشتغل بالطريقة دي ← Qutipine
← clozapine
← Seritindole
← amusulpride

Sertindole

بيشتغل من خلال mesolimbic selectivity
يعني بيشتغل على الدوبامين بس في الـ mesolimbic وبالتالي مافيش
الـ SE التانية ←
وبيشتغل على 5HT2c كـ inverse agonist في الـ frontal lobe فيحسن E

Ziprasidone

بيشتغل زي الـ Risperidone
بالإضافة للشغل على 5HT1a كـ partial agonist علشان كده بيقلل انه
بيعمل في الاكتئاب

Amisulpride

بيشتغل بس على D_2 و D_3 وانما D_4
علشان كده هو strong antipsychotic وبيقلل في -ve ومن depression

Olanzapine

زي الريسبيردون بالاضافة انه شغال على $5HT_{2C}$ بيعمله inhibition
وبيشتغل على الـ Muscarinic والـ Histamine Receptors

Clozapine

بيشتغل زي الريسبيدون والكويتابين
حركته زي الاولانزابين
زي الموسيلبراد $D_4 + D_3$
معنى كده ان الكلوزابين ← very effective

SE

اهم حاجة
1. metabolic syndrome
specific 2. Epilepsy
3. ↑ salivation
4. agranulocytosis

Ziprasidone

كفاءته مشكوك فيها الكفاءة

Aripiprazole

partial agonist
لو الدوبامين ناقص هيعلّه ولو زايد يقلله
فبيبقى نوعاً neuromodulator
Neurostabilizer
علشان كده الاثار الجانبية قليلة ← اخذ في
schiz
Bipolar
Resistant depress
الأطفال
long acting
علشان موجود أمن ← الكرمن الفاعلية
عيوبه ← بيعمل Akathisia - initial insomnia -
weight gain & limited
← بيفقد دوره مع الوقت
عادي مفيش اي مشكلة معاه في مرض القلب لأنه مالوش علاقة بالنوم ← وممكن نخليه تدي حاجة معاه